

Rec'd T/PTO 11 MAY 2005

PCT/CN03/00949

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 2002 11 12

申 请 号: 02 1 48923.8

REC'D 23 DEC 2003

WIPO

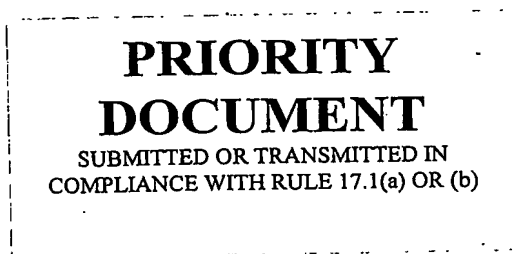
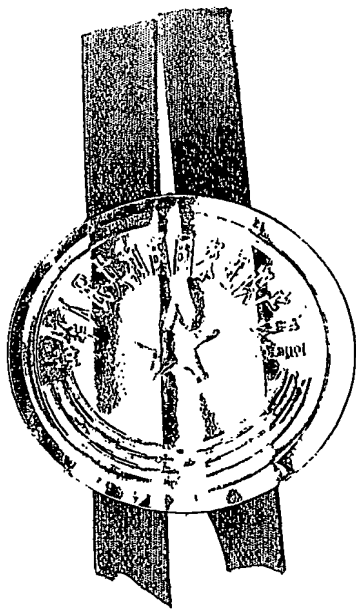
PCT

申 请 类 别: 发明

发明创造名称: 包含晶状埃地双酯的药用组合物

申 请 人: 天津市金士力药物研究开发有限公司

发明人或设计人: 王国成; 吕新波; 刘钦宣; 汤宇; 杨丽萍



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王 景 川

2003 年 11 月 28 日

BEST AVAILABLE COPY

权利要求书

1. 一种包含治疗有效量的晶状埃地双酯和可药用载体的药物组合物。
2. 如权利要求 1 的组合物, 其特征在于其结晶的 DSC 图在约 94.5°C 有吸热峰。
- 5 3. 如权利要求 1 的组合物, 其特征在于其结晶熔点为 90°C—95°C。
4. 如权利要求 1 的组合物, 其特征在于其结晶粉末 X-射线衍射图中使用 Cu 靶辐射, 以度 2 θ 表示的特征峰通常在约 3.60 和/或约 7.28 和/或约 15.08 和/或约 17.24 和/或约 17.96 和/或约 20.12 和/或约 22.24 有峰。
- 10 5. 如权利要求 1 的组合物, 其特征在于其结晶的傅立叶红外光谱图通常在 3320 cm^{-1} , 约 3160 cm^{-1} , 约 2975 cm^{-1} , , 约 1755 cm^{-1} , 约 1650 cm^{-1} 处有峰。
6. 如权利要求 1 的组合物, 其特征在于所述埃地双酯包含至少 70% 的晶状埃地双酯。
7. 如权利要求 1-4 之一的组合物, 其特征在于为片剂或胶囊剂形式。
- 15 8. 如权利要求 7 的组合物, 其特征在于埃地双酯的含量为 100- 400mg/剂量单位。
9. 如权利要求 7 的组合物, 其特征在于埃地双酯的含量为 1-80 mg/剂量单位。
10. 一种制备权利要求 1 中所述晶状埃地双酯的方法, 其特征在于将含 98.0 % 以上的埃地双酯进行喷雾干燥。
- 20 11. 如权利要求 10 的方法, 其特征在于溶剂为乙醇。
12. 如权利要求 10 的方法, 其特征在于喷雾干燥的进样口温度为 60°C—120°C。

包含晶状埃地双酯的药用组合物

5 本发明涉及包含核苷酸类似物的组合物，具体地说，是涉及含有结晶形态的9-[2-[双(新戊酰氧基)甲氧基]氧磷基]甲氧基]乙基]腺嘌呤的药用组合物。本发明还涉及这些组合物和结晶的制备方法。

新一代的抗病毒药物埃地双酯，即9-[2-[双(新戊酰氧基)甲氧基]氧磷基]甲氧基]乙基]腺嘌呤(adefovir dipivoxil，以下简称“AD”)，是一种核苷酸
10 逆转录酶抑制剂，在人体内对HIV和乙肝病毒均有抑制作用。有关AD抗病毒活性的描述，可参见Barditch-Crovo P等，*J Infect Dis*, 176(2): 406, 1997年；Starrett等，*J Med Chem*, 37: 1857-1864, 1994年。

在现有技术中，AD可以无定形或结晶形式提供。W00035460A描述了含有碱性赋形剂的更为稳定的AD药物制剂，其中包括AD无水结晶和AD二水结晶。
15 W09904774A描述了含有一种或多种晶状AD的组合物，其中AD包括具有不同熔点的几种晶状：(无水)结晶形、水合形、溶剂化形、盐结晶形。本领域技术人员熟知，结晶药物的不同晶型具有不同的熔点、溶解度和密度，同时，结晶颗粒的流动性、弹性变形性以及制剂的溶出速率、稳定性和有效性等方面均可能存在不同程度的差异，例如吲哚拉新，其 γ 型稳定性差，但溶解性、
20 生物利用度和药效方面均好于 α 和 β 型。另外，不同的晶型在一定条件下会相互转换，例如在湿法制粒中使用溶剂可使少量药物溶解而在干燥过程中重结晶形成新的结晶，这对药物的溶出和制剂的均匀性都可能产生影响，因此应选择其具有适宜加工稳定性和贮存稳定性的晶型。以胰岛素锌为例，稳定型的溶解慢，亚稳定型溶解快，通过调节两者的比例可长、中或速效的混悬液
25 制剂。因此，在制药工业中不一定采用最稳定的晶型，这要根据临床需求和生产的成本、周期及工艺等因素来确定。

本发明人惊奇地发现，将常规方法合成的AD经喷雾干燥后，可制得具有适宜熔点和稳定性的结晶AD。经DSC、IR、粉末X-Ray、熔点分析表明，本发明结晶是一种明显不同于现有晶状AD的无水结晶AD，其结晶的DSC图在约94.5

℃有吸热峰（见图1）；熔点为90℃—95℃；其结晶粉末X-射线衍射图（见图2，数据附后）中以度2θ表示的特征峰通常在约3.60，约7.28，约7.76，约12.32，约15.08，约16.28，约17.24，约17.96，约20.12，约21.40，约22.24有峰，典型图通常在约3.60和/或约7.28和/或约15.08和/或约17.24和/或约17.96和/或约20.12和/或约22.24有峰；其结晶的傅立叶红外光谱图（见图3）为通常在约3320 cm⁻¹，约3160 cm⁻¹，约2975 cm⁻¹，约2935 cm⁻¹，约1755 cm⁻¹，约1650 cm⁻¹，约1595 cm⁻¹，约1385 cm⁻¹，约1355 cm⁻¹，约1152 cm⁻¹处有峰，其典型图谱通常在3320 cm⁻¹，约3160 cm⁻¹，约2975 cm⁻¹，约1755 cm⁻¹，约1650 cm⁻¹处有峰；其结晶放大的照片见图4。经HPLC分析表明，该晶状AD的纯度至少为98%，优选为99.0—99.8%。本发明晶状AD在10—25℃，相对湿度50%下的空气中放置3个月后，其晶格结构稳定，且在相同条件下重现性好，满足制备临床使用的AD制剂的需要。

本发明的一个目的是提供一种药物组合物，其中包含治疗有效量的稳定晶状AD和可药用的载体或稀释剂。本发明药物组合物可经任何适于给药的途径方便地施用，例如，可经口服、局部、非肠道或吸入，优选经口服施用。通常，采用标准的制药技术，即可将晶状AD和常规药用载体制得本发明药物组合物。这些方法包括混合、制粒和压制。本领域技术人员熟知，可药用载体或稀释剂的形式和特性取决于与其混合的活性成分的量、给药途径和其他已知因素。以组合物总重量计中，活性物质AD的用量约为1—40%，优选用量为5—30%重量。所用的AD包含至少70%的晶状AD。可以理解的是，本发明药物组合物也可任选包含一定量的无定形AD，这对于改善该组合物的生物利用度和药效可能是有益的。

本发明的另一个目的是对现有制备方法加以改良，提供一种制备晶状AD的方法。喷雾干燥是一种常规的制药技术，药物经喷雾干燥处理后其晶型很可能因溶剂、温度和干燥速度等条件的不同而出现变化，其成品的晶型是无法预测的。本发明晶状AD是采用有机溶剂喷雾干燥制得的，优选为乙醇。以乙醇为溶剂，一方面是由于其毒性很低，有机溶剂残留低。另一方面是由于AD在乙醇中溶解度大，且乙醇宜于挥发，在制备过程中乙醇用量相对于其他溶剂来说很小。在进行喷雾干燥时，进样口温度适宜控制在60—120℃，优选

为70-100℃，是有利的。本发明方法制得的晶状AD的是一种亚稳定型结晶(熔点约为94.5℃)，因此，也可任选地在喷雾过程中加入适宜的辅料，以防止其发生晶型转变的可能性。所述适宜辅料例如PVP、羧甲基纤维素钠、微粉硅胶等。本发明喷雾干燥所制得的药物粒子具有良好的溶解性、分散性和流动性

5。本发明方法的重现性好，适合于大规模生产结晶AD。

本发明的另一个目的是提供包含晶状AD的剂型。AD具有较高的亲脂性，口服后易于吸收，并可在体内迅速水解生成其母体化合物PMEA。目前，含有AD的制剂主要是溶液剂和片剂与胶囊剂。已有的研究表明，AD水混悬液的PMEA口服生物利用度不受药物溶解率的影响，因此AD的最适宜剂型应为胶囊或片剂。可将所述药物与适当的药用载体混合后，压制成固体剂量单位例如丸剂、片剂，或者加工成胶囊剂。在剂量单位例如片剂的制造中，可以考虑采用常规添加剂例如填充剂、着色剂、粘合剂等。通常，本发明剂型中晶状AD的含量在治疗爱滋病抗病毒剂量约为100-400 mg/剂量单位，优选为100-200mg/剂量单位，本发明剂型中晶状AD的含量在治疗乙肝等抗病毒剂量约为1-80

15 mg/剂量单位，优选为5-20mg/剂量单位。

在此所用的药用载体是可与组合物联用给药的各种有机或无机载体，例如：用于固体制剂的赋形剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂；也可使用药用添加剂例如着色剂和甜味剂。

优选的示例赋形剂包括：乳糖、糖、D-甘露醇、D-山梨醇、淀粉、α-淀粉、糊精、结晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、阿拉伯胶、糊精、支链淀粉、轻质无水硅酸、合成硅酸铝、硅酸铝镁等。

20

优选的示例润滑剂包括：硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉、硅胶等。

优选的示例粘合剂包括：α-淀粉、蔗糖、明胶、阿拉伯胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、糖、D-甘露醇、海藻糖、糊精、支链淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、吡咯烷酮等。

25

优选的示例崩解剂包括：乳糖、糖、淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、氨烷基钠、羧甲基淀粉钠、轻质无水硅酸、低取代的羟丙基纤维素等。

优选的示例着色剂包括：水溶性食用枸橼黄(tar)染料(食用染料例如食

8

用红 No. 2 和 No. 3, 食用黄 No. 4 和 No. 5, 食用蓝 No. 1 和 No. 2); 水不溶性色
沉染料(例如上述水溶性食用枸橼黄染料的铝盐); 天然染料(例如 β -胡萝卜
素、叶绿素、铁丹)等。

优选的示例甜味剂包括: 糖精钠、甘草次酸二钾、阿司帕坦、甜菊等。

5 以下实施例旨在进一步说明本发明, 并不对本发明的范围加以限制。

实施例1 制备晶状AD

按 *J Med Chem*, 37: 1857-1864, 1994年Starrett等描述的代表性方法制
备AD, 其公开内容引入作为参考。然后采用乙腈/二正丁基醚重结晶得到纯度
10 为99.2%的AD。最后进行喷雾干燥, 得晶状AD。经HPLC分析, 纯度为99.2%。

实施例2 制备晶状AD

按 *J Med Chem*, 37: 1857-1864, 1994年Starrett等描述的代表性方法制
备AD, 其公开内容引入作为参考。然后采用丙酮/二正丁基醚重结晶得到纯度
15 为99.0%的AD。最后进行喷雾干燥, 得晶状AD。经HPLC分析, 纯度为99.0%。

实施例3 表征晶状AD

图1为此晶状AD的DSC图, 我们采用NETZSCH DSC分析仪, 样品量3.206mg,
升温速率: 10°C/min, 结果为其结晶的TG-DTA图在约94.5°C有吸热峰; 图2
20 为此晶状AD的粉末X-射线衍射图, 其数据附后, 采用日本理学D/max2500型衍
射仪, 采用Cu靶40kv100mA扫描 2θ , 结果为以度 2θ 表示的特征峰通常在约
3.50和/或约7.28和/或约15.08和/或约17.20和/或约17.92和/或约20.08和/
或约22.20有峰; 图3为此晶状的傅立叶红外光谱图, 采用Nicolet Magna-560
型红外光谱仪, KBr压片, 结果为通常在 3320 cm^{-1} , 约 3160 cm^{-1} , 约 2975 cm^{-1} , ,
25 约 1755 cm^{-1} , 约 1650 cm^{-1} 处有峰; 其结晶放大的照片见图4。

实施例4 制备包含晶状AD的片剂

按下述处方将实施例1制得的晶状AD配制成每片含10mg AD的片剂。

处方表:

	结晶AD	10mg
	乳糖	65mg
	预胶化淀粉	25mg
	交联羧甲基纤维素钠	3mg
5	微粉硅胶	0.25mg
	硬脂酸镁	0.30mg

将结晶AD、乳糖、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠分别过65目筛备用。按处方量称量阿德福韦酯，按等量递加法与其他辅料混合均匀，过65目筛3次；测休止角，小于 30° ；测含量，定片重；将该粉末用6.5mm平斜冲头直接压片。

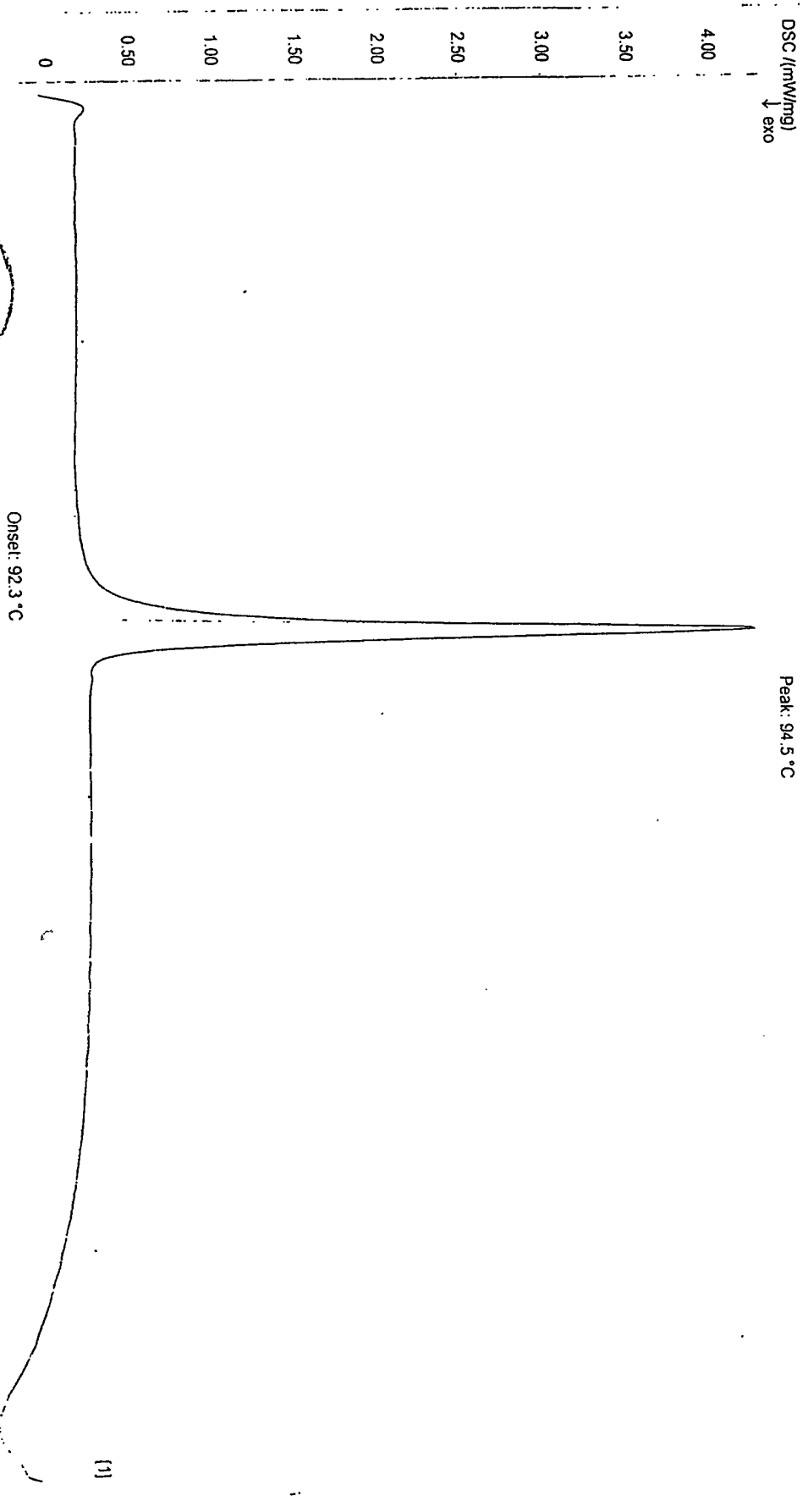
实施例5 制备包含晶状AD的胶囊剂

按下述处方将实施例1制得的晶状AD配制成每个胶囊含10mg AD的片剂。
处方表：

15	结晶AD	10mg
	乳糖	135mg
	预胶化淀粉	25mg
	交联羧甲基纤维素钠	3mg
	微粉硅胶	0.25mg
20	硬脂酸镁	0.30mg

将结晶AD、乳糖、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠分别过65目筛备用。按处方量称量阿德福韦酯，按等量递加法与其他辅料混合均匀，过65目筛3次；测休止角，小于 30° ；测含量，定装量；将该粉末装3号胶囊。

2



Instrument:
File:
Project:
Identity:
Date/Time:
Laboratory:
Operator:

NETZSCH DSC 204
ligand 12500
temperature 12500
11/8/2002 4:51 PM
State Key Laboratory
Li Yanhong

Sample:
Reference:
Material:
Corr./Temp Cal:
Sens. File:
Range:
Sample Cal./TC

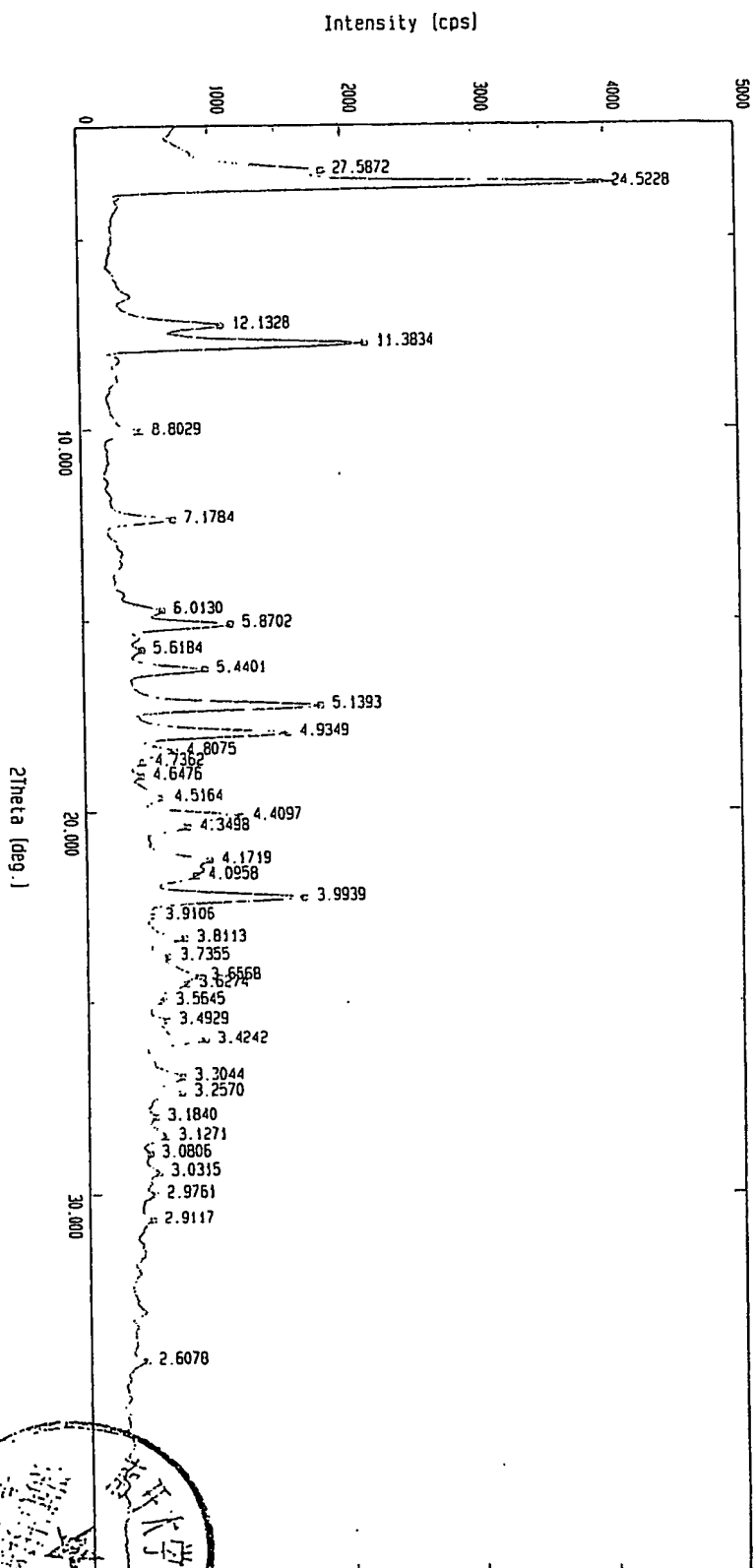
AD-1, 3.206 mg
Empty
/ 20021105.tcd
20021105.gnd
25 °C/10.00 K/min/200 °C
DSC 204 1-segment / E

Mode/Type of Meas:
Segment:
Crucible
Atmosphere:
Cooling Range
Inert

DSC / Sample
V1
Pan Al, pierced lid
---/---/ N2:22
000/500 uV

Peak search

Sample	: AD	[Smoothing] mode : Savitzky-Golay's	Points	: 9
File	: 9.5244	[B.G. elimination]		
Comment	: Cu40KV100mA	[Ka2 elimination]		
Date	: 08-Nov-02 15:33	[Peak search]		
Operator	: rigakudmax				
		Typical width	: 0.20		
		Minimum height	: 100.000		



Peak Search

Sample : AD
Date : 08-Nov-02 15:33
Operator : rigakudmax

File : g.5244
Comment : Cu40KV100mA

Peak No.	2theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io	Peak No.	2theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io
1	3.200	0.188	27.5072	1854	47	31	27.360	0.235	3.2570	712	18
2	3.600	0.235	24.5228	3976	100	32	28.000	0.188	3.1840	509	13
3	7.280	0.235	12.1320	1078	27	33	28.520	0.282	3.1371	587	14
4	7.760	0.235	11.3834	2172	55	34	28.960	0.235	3.0806	463	12
5	10.040	0.235	8.8029	456	11	35	29.440	0.235	3.0335	531	13
6	12.320	0.235	7.1784	694	17	36	30.600	0.188	2.9701	497	12
7	14.720	0.235	6.0130	602	15	37	30.680	0.282	2.9117	478	12
8	15.080	0.282	5.8702	1118	28	38	34.360	xxxx	2.6976	422	11
9	15.760	0.141	5.6184	442	11						
10	16.280	0.282	5.4401	922	23						
11	17.240	0.235	5.1393	1795	45						
12	17.960	0.235	4.9349	1543	39						
13	18.440	0.235	4.8075	686	17						
14	18.720	0.141	4.7362	442	11						
15	19.080	0.188	4.6476	427	11						
16	19.640	0.235	4.5164	585	15						
17	20.120	0.202	4.4097	1176	30						
18	20.400	0.141	4.3498	778	20						
19	21.280	0.188	4.1719	938	24						
20	21.680	0.376	4.0958	835	21						
21	22.240	0.282	3.9939	1652	42						
22	22.720	0.235	3.9106	507	13						
23	23.320	0.235	3.8113	744	19						
24	23.800	0.235	3.7355	617	16						
25	24.320	0.188	3.6568	850	21						
26	24.520	0.188	3.6274	758	19						
27	24.960	0.141	3.5645	577	15						
28	25.480	0.188	3.4929	604	15						
29	26.000	0.235	3.4242	893	22						
30	26.960	0.329	3.3044	714	18						

% Transmittance

100 95 90 85 80 75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 0

4000

*AD

3000

2000

Wavenumbers (cm⁻¹)

1000

1754.4

1652.4

1594.3

1572.3

1515.5

1481.9

1416.0

1455.2

1396.9

1385.1

1366.4

1325.8

1280.4

1251.2

1204.5

1152.5

1130.7

1032.0

1001.0

959.8

899.7

833.6

852.0

798.5

768.0

755.2

715.4

649.9

595.9

594.8

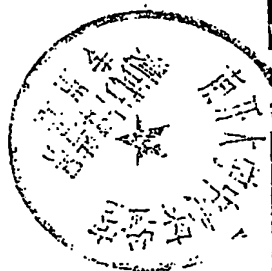
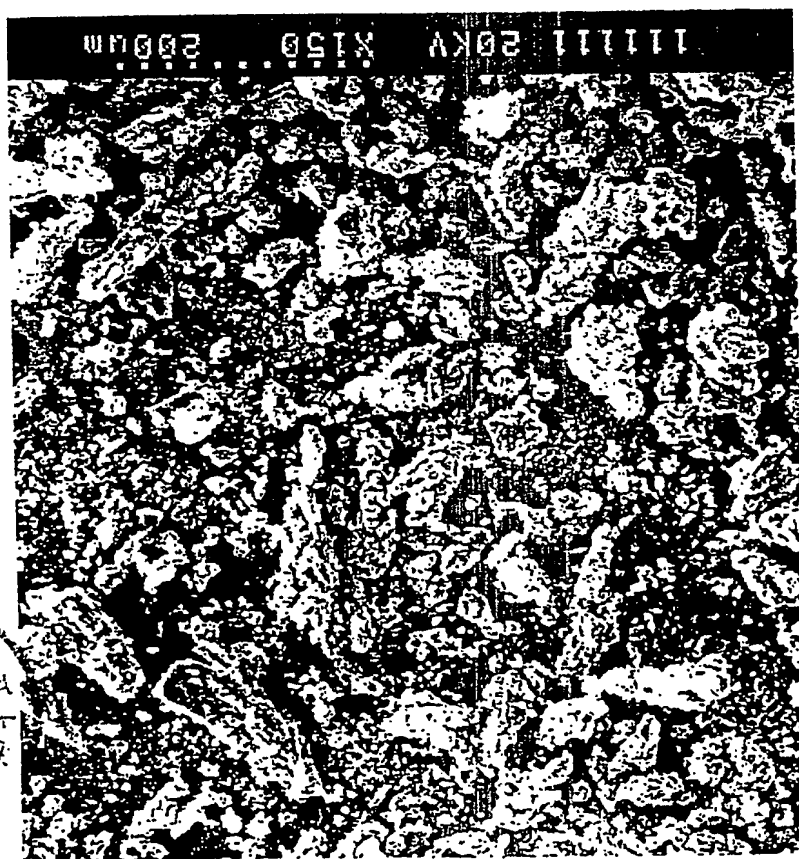
522.5

471.3

1



图 4



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.